

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-17473

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/52			A 6 1 K 31/52	
31/445	ACG		31/445	ACG
// (A 6 1 K 31/445				
31:52)				

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-172718

(22) 出願日 平成8年(1996) 7月3日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 新井 巖

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 大橋 隆文

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 奥平 一郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 風邪用咳止め薬

(57) 【要約】

【課題】 風邪の諸症状の中で特に咳嗽症状に対する効果が高い風邪用咳止め薬を提供する。

【課題手段】 アステミゾール、フマル酸ケトチフェンおよび塩酸エピナスチンからなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物ならびにカフェイン類を配合したことを特徴とする風邪用咳止め薬。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アステミゾール、フマル酸ケトチフェンおよび塩酸エピナスチンから成る群より選ばれる1種または2種以上の化合物ならびにカフェイン類を配合することを特徴とする風邪用咳止め薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、風邪による咳嗽症状の除去或いは軽減効果が増強された風邪用咳止め薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より多種の風邪用咳止め薬が知られているが、いずれも風邪による咳嗽症状に対する効果が充分でなく満足できる効果が得られていなかった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】一般に風邪症候群はウイルスが原因の呼吸器の感染症であり、種々の全身症状を伴い3～7日程度ではほぼ治癒する疾患である。しかし、風邪症候群の根本治療法は現時点では開発されておらず、対症療法が中心となっている。また、風邪症候群は呼吸器の炎症性感染症でもあるため、発熱、痛み、粘膜の腫脹などもたらす。特に長期化する咳嗽症状は日常生活に大きな障害と損失を与えているばかりでなく、細菌等の二次感染を惹起し症状の遷延化および慢性炎症症状に移行しやすい状況をつくりだす危険性がある。したがって、風邪の諸症状のうち咳嗽症状を如何に早く除去或いは軽減するかが治療上のポイントとされており、このことが呼吸器への二次感染の防御、慢性炎症の回避などの風邪症状の遷延化を抑える重要なポイントとなっている。しかし、咳嗽症状の緩和に充分な効果のある薬剤は知られていない。

【0004】本発明の目的は風邪の諸症状のうち特に咳嗽症状の緩和に効果がある薬剤の提供にある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、目的を達成するため検討した結果、それぞれ単独では咳止め効果を示さないアステミゾール、フマル酸ケトチフェン、塩酸エピナスチンのうちから選ばれるいずれか少なくとも1つの化合物および、やはり単独では咳止め効果を示さないカフェイン類を配合すると、驚くべき事に風邪による咳嗽症状の除去・軽減効果が発現することを見だし本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明はアステミゾール、フマル酸ケトチフェンおよび塩酸エピナスチンから成る群より選ばれる1種または2種以上の化合物ならびにカフェイン類を配合したことを特徴とする風邪用咳止め薬である。

## 【0007】

【発明の実施の形態】本発明においてカフェイン類とはカフェインまたは無水カフェインである。

【0008】各成分の配合比はアステミゾール、フマル酸ケトチフェンおよび塩酸エピナスチンから成る群より選ばれる1種または2種以上の化合物1重量部に対しカフェイン類は1～150重量部、好ましくは5～50重量部配合する。

【0009】カフェイン類の配合量は成人に対して1日当たり、10～200mgが咳止め効果の点で好ましい。また、アステミゾールは1日当たり2.5～10mg、フマル酸ケトチフェンは1日当たり0.5～3mg、塩酸エピナスチンは1日当たり5～30mgがそれぞれ好ましい。

【0010】本発明の風邪用咳止め薬は、上記の成分を配合する他、必要に応じて解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、消炎酵素剤、気管支拡張剤、鎮咳剤、去痰剤、抗コリン剤、ビタミン剤、生薬類、制酸剤などの補助薬剤を配合することもできる。

【0011】解熱鎮痛剤としては、アセトアミノフェン、アスピリンもしくはその塩類、エテンザミド、サザピリン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ロキソプロフェンナトリウム、ジフルニサル、フルルビプロフェン、ブアラプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェンもしくはその塩類、ジクロフェナクナトリウム、アルクロフェナク、アンフェナクナトリウム、フルフェナム酸、トルフェナム酸、メフェナム酸、テノキシカム、ピロキシカムなどがあげられる。

【0012】抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤としては、ジフェンヒドラミンもしくはその塩類、塩酸プロメタジン、塩酸イソチベンジル、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチン、塩酸シプロヘプタジン、ジフェニルピラリンもしくはその塩類、マレイン酸ジメチンデン、塩酸トリプロリジン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸アゼラスチン、イブジラスト、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、アンレキサノクス、マレイン酸カルビノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン（d体、d1体含む）、メキタジン、トラニラスト、レピリナスト、フマル酸エメダスチン、塩酸オザグレル、タザノラスト、ペミロラストもしくはその塩類、トシル酸スプラタストなどがあげられる。

【0013】抗炎症剤、消炎酵素剤としては、塩化リゾチーム、セラペプターゼ、プロメライン、セミアルカリプロティナーゼ、プロナーゼ、トラネキサム酸、グリチルリチン酸もしくはその類縁物質などがあげられる。

【0014】気管支拡張剤としては、塩酸メチルエフェドリン（d体、d1体含む）、塩酸エフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、塩酸トリメチノール、テオフィリン、アミノフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸オルシブレンナリン、塩酸クロルブレンナリン、塩酸イソブレンナリン、硫酸ヘキシブレンナリン、硫酸サルブタモール、フマル酸フォルモテロール、塩酸ツロブテ

ロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール、塩酸クレンプテロール、塩酸プロブテロール、塩酸マブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸ピルブテロールなどがあげられる。鎮咳剤としては、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ノスカピンもしくはその塩類、ジメモルフアンもしくはその塩類、クロベラスチンもしくはその塩類、塩酸エブラジノン、塩酸クロブチノール、オキシセラジンもしくはその塩類、クエン酸イソアミニル、クエン酸ベントキシペリン、ジブナートナトリウム、ヒドロコタルニン、塩酸ホミノベン、塩酸クロフェダノール、リン酸ベンプロペリンなどがあげられる。

【0015】去痰剤としては、グアヤコールスルホン酸カリウム、塩酸ブロムヘキシソール、塩酸アンブロキシソール、塩酸シメチルシステイン、塩酸シエチルシステイン、カルボシステイン、アセチルシステインなどがあげられる。

【0016】抗コリン剤としては、ベラドンナ（総）アルカロイド、ヨウ化イソプロパミド、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなどがあげられる。

【0017】ビタミン類としては、ビタミンB<sub>1</sub>もしくはその誘導体またはそれらの塩類、ビタミンB<sub>2</sub>もしくはその誘導体またはそれらの塩類、ビタミンCなどがあげられる。生薬としては、葛根、麻黄、桂皮（枝）、柴胡、桔梗、甘草、けい芥、セネガ、遠志、人参、陳皮、桜皮、五味子、黄ごん、（紫）蘇葉、生姜、半夏、細辛、辛夷、芍薬、連翹、杏仁、桃仁、麦門冬、香附子、附子などの生薬末またはそのエキスなどがあげられる。

【0018】制酸剤としては、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロアルミニウム・アミノ酢酸塩、水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、合成ヒドロタルサイト、スクラルファートなどがあげられる。

【0019】本発明の風邪用咳止め薬は通常、成人に対して1日当たり有効成分として300～1500mgを、1回ないし数回に分けて経口投与することができる。こ

の投与量は年齢、体重、病状などにより適宜増減することができる。

【0020】本発明の風邪用咳止め薬は、剤型として錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉剤、チュアブル剤、発泡剤、ドロップ剤、口中溶解剤、ドライシロップ剤、内服液剤などの経口投与形態の製剤として用いる。

【0021】これらの製剤は、常法により調製することができる。固形剤とした場合の製剤の調製に使用する担体としては、乳糖、デンプン、砂糖、マンニトール、結晶セルロースなどの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルクなどの滑沢剤があり、この他に必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、矯味剤などを使用することができる。

【0022】また、内服液剤とした場合の製剤の調製に使用する担体としては、ショ糖脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシシル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類などの界面活性剤、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどの増粘剤、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液などの有機酸系もしくは無機酸系のpH調整剤があり、この他に必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、甘味剤などを使用することができる。

【0023】

【発明の効果】本発明により、風邪による咳嗽に対する作用が改善した結果、風邪症候群の咳嗽症状に対して著しく有用な薬剤を提供することが可能となった。

【0024】

【実施例】以下、実施例及び試験例をあげ本発明をさらに詳しく説明する。

【0025】実施例1

下記の処方を経口投与し均一に混合した後、得られた混合粉末を直打法により1錠重量200mgになるように打錠し、錠剤6500個を得た。

【0026】

アセトアミノフェン	900g
フマル酸ケトチフェン	2g
リン酸ジヒドロコデイン	24g
塩酸アンブロキシソール	45g
塩化リゾチーム	90g（力価）
無水カフェイン	50g
乳糖	100g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	50g
ステアリン酸マグネシウム	20g
硬化ヒマシ油	19g。

## 【0027】実施例2

下記の処方を経り均一に混合した後、実施例1に準拠

アセトアミノフェン  
ノスカピン  
リン酸ジヒドロコデイン  
アステミゾール  
塩酸プロムヘキシム  
塩化リゾチーム  
無水カフェイン  
乳糖  
微結晶セルロース  
ステアリン酸マグネシウム  
硬化ヒマシ油

し200mgの錠剤9000個を得た。

## 【0028】

900g  
48g  
24g  
5g  
12g  
90g(力価)  
50g  
320g  
320g  
16g  
15g。

## 【0029】実施例3

下記の処方を経り均一に混合した後、実施例1に準拠  
し200mgの錠剤6000個を得た。

## 【0030】

イブプロフェン 450g  
塩酸ホミノベン 240g  
アステミゾール 5g  
d1-塩酸メチルエフェドリン 60g  
無水カフェイン 75g  
乳糖 200g  
微結晶セルロース 150g  
ステアリン酸マグネシウム 10g  
硬化ヒマシ油 10g。

イブプロフェン 450g  
塩酸エビナスチン 20g  
ノスカピン 48g  
リン酸ベンプロペリン 30g  
塩酸アンブロキソール 45g  
塩酸トリメトキノール 6g  
無水カフェイン 75g  
ビタミンB<sub>1</sub>硝酸塩 8g  
ビタミンB<sub>2</sub> 4g  
乳糖 540g  
微結晶セルロース 530g  
ステアリン酸マグネシウム 24g  
硬化ヒマシ油 20g。

## 【0031】実施例4

下記の処方を経り均一に混合した後、実施例1に準拠  
し200mgの錠剤9000個を得た。

## 【0032】

フェノプロフェン  
ノスカピン  
リン酸ジヒドロコデイン  
フマル酸ケトチフェン  
塩酸アンブロキソール  
フェニルプロパノールアミン  
テオフィリン  
塩化リゾチーム  
無水カフェイン  
ビタミンB<sub>1</sub>硝酸塩  
ビタミンB<sub>2</sub>  
乳糖  
微結晶セルロース  
ステアリン酸マグネシウム  
硬化ヒマシ油

## 【0033】実施例5

下記の処方を経り均一に混合した後、実施例1に準拠  
し200mgの錠剤9000個を得た。

## 【0034】

900g  
48g  
24g  
2g  
45g  
60g  
150g  
90g(力価)  
75g  
8g  
4g  
187g  
187g  
10g  
10g。

製水を加えて全量を1000mlにして製した。

## 【0035】実施例6

以下の処方中、pH調整剤(リン酸緩衝液)を溶解した  
水溶液に、防腐剤、甘味剤、香料を加え完全に溶解し、  
その溶液にショ糖脂肪酸エステルを均一分散した後、  
ジフルニサル及びその他の薬剤を加え溶解させた後、精

## 【0036】

ジフルニサル 600g  
リン酸ジヒドロコデイン 24g  
アステミゾール 5g

d l-塩酸メチルエフェドリン	60 g
塩酸アンブロキシソール	45 g
無水カフェイン	75 g
ビタミンB <sub>1</sub> 硝酸塩	8 g
ビタミンB <sub>2</sub>	4 g
ショ糖脂肪酸エステル	15 g
甘味剤	適量
防腐剤	適量
香料	適量。

【0037】試験例1〔配合剤の咳嗽症状に対する効果〕

試験方法

かぜ症候群に罹患した成人男女84名のうち、特に咳嗽症状の著しい75名を対象として、A群、B群、C群、

D群、E群各15名ずつにそれぞれ分け、下記表1の処方試験薬剤を1日3回3日間経口投与しこれら咳嗽症状に対する効果を比較した。なお、投与前の症状の程度を基準にその改善の推移を1日後、2日後、3日後に判定した。判定基準は、著明改善（咳嗽症状がほぼ完全に消去されている。）、改善（咳嗽症状がかなり軽減している。）、軽度改善（咳嗽症状が当初より軽減している。）、不変（症状に変化がみられない。）、悪化（咳嗽症状が当初より悪化している。）の5段階とした。尚、必須成分と共に配合したアセトアミノフェンは咳嗽症状には関与しない化合物であることが知られている。

【0038】

【表1】

	A	B	C	D	E
アセトアミノフェン	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg
フマル酸ケトチフェン	2 mg	-	2 mg	-	-
マレイン酸クロルフェニラミン	-	-	-	-	7.5 mg
無水カフェイン	50 mg	50 mg	-	-	50 mg

【0039】改善以上の評価のあった患者の割合を表2に示す。

【0040】

【表2】

	投与前	1日後	2日後	3日後
A	0%	80.0%	86.7%	100%
B	0%	40.0%	53.3%	60.0%
C	0%	33.3%	46.7%	60.0%
D	0%	26.7%	40.0%	46.7%
E	0%	33.3%	60.0%	73.3%

【0041】かぜによる咳嗽症状に対する自覚症状の改善の程度は、A群の方がB、C、D、E群より優っており、A群の組成物に優れた咳嗽症状の改善効果があることが証明された。

【0042】試験例2〔配合剤の咳嗽症状に対する効果〕

	A	B	C	D	E
アセトアミノフェン	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg
塩酸エピナスチン	20 mg	-	20 mg	-	-
マレイン酸クロルフェニラミン	-	-	-	-	7.5 mg
無水カフェイン	50 mg	50 mg	-	-	50 mg

【0044】改善以上の評価のあった患者の割合を表4に示す。

【0045】

【表4】

	投与前	1日後	2日後	3日後
A	0%	70.0%	90.0%	100%
B	0%	50.0%	50.0%	60.0%
C	0%	40.0%	50.0%	70.0%
D	0%	20.0%	20.0%	40.0%
E	0%	40.0%	60.0%	70.0%

【0046】かぜによる咳嗽症状に対する自覚症状の改善の程度は、A群の方がB、C、D、E群より優っており、A群の組成物に優れた効果があることが証明され

た。

---

フロントページの続き

(72)発明者 角田 健司  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内